

プリオン病動物モデルにおいて経口投与で治療効果を発揮したアミロイド親和性化合物

著者	川崎 ゆり
号	77
学位授与番号	2607
URL	http://hdl.handle.net/10097/45816

氏 名（本籍）

かわ 川 さき 崎 ゆ り

学 位 の 種 類

博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号

医 博 第 2 6 0 7 号

学位授与年月日

平 成 20 年 3 月 25 日

学位授与の条件

学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻

東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）医科学専攻

学 位 論 文 題 目

プリオン病動物モデルにおいて経口投与で治療効果を発揮したアミロイド親和性化合物

（主 査）

論 文 審 査 委 員

教授 堂 浦 克 美 教授 北 本 哲 之

教授 糸 山 泰 人

論文内容要旨

プリオン病に対する効果的な治療法の確立が求められている。今回、新規に開発したアミロイド親和性化合物が、経口投与でプリオン病に対して治療効果を発揮することを発見した。この化合物（以下 Compound B）は、各種プリオン株が持続感染した培養細胞を用いたアッセイで、プリオン株に依存して異常型プリオン蛋白の形成を抑制した。Compound B は RML プリオン株に対して最も効果があり、22L プリオン株と Fukuoka-1 プリオン株に対してはあまり効果がなかった。RML プリオン株を脳内接種した実験動物に、高用量（餌重量の 0.2% 添加）の Compound B を末期症状が現れるまで経口投与し続けると、投与しなかった対照群に比べて潜伏期間が 2.3 倍延長した。各種プリオン株を感染させた動物に対して発揮された Compound B の治療効果も、培養細胞で観察されたのと同様、プリオン株に依存するものであった。すなわち、RML プリオン株に対する効果が最も高く、次いで 22L プリオン株と Fukuoka-1 プリオン株であった。しかし、263K プリオン株に対してはほとんど効果がなかった。感染動物での治療効果は、感染後の投与開始時期が早い方が良好であった。Compound B を投与した感染動物から検出された異常型プリオン蛋白の糖鎖付加パターンは、Compound B 非投与の感染動物から検出された異常型プリオン蛋白の糖鎖付加パターンと異なり、二糖鎖付加型が優位であった。これは 263K プリオン株の糖鎖付加パターンと似ており、二糖鎖付加型の異常型プリオン蛋白は Compound B に抵抗性であることが示唆された。プリオン株依存的な効果のメカニズムを解明し、それを改善する必要があるものの、経口投与で有効なアミロイド親和性化合物の発見は、プリオン病治療に対する化学療法剤の可能性を一步前進させたと言える。

審 査 結 果 の 要 旨

変異型ヤコブ病や医源性ヤコブ病の流行を背景に、プリオン病に対する治療薬の開発が求められている。本研究では、新規に開発したアミロイド親和性化合物 Compound B が、経口投与でプリオン病に対して治療効果を発揮することを発見した。この化合物は、各種のプリオン持続感染細胞を用いたアッセイでは、プリオン株に依存して病原因子の主成分である異常型プリオン蛋白の形成を抑制した。すなわち、RML プリオンに対して最も効果があり、22L プリオンと Fukuoka-1 プリオンに対してはあまり効果がなかった。インビボ実験では、RML プリオンを脳内接種した実験動物に、高用量（餌重量の 0.2% 添加）の Compound B を経口投与し続けると、非投与群に比べて潜伏期間が 2.3 倍延長し、生命予後改善効果が観察された。各種プリオン株を感染させた動物に対する Compound B の治療効果も、プリオン持続感染細胞のアッセイで観察されたのと同様に、プリオン株に依存していた。すなわち、RML プリオンに対する効果が最も高く、次いで 22L プリオンと Fukuoka-1 プリオンであった。しかし、263K プリオンに対してはほとんど効果がなかった。Compound B を投与した感染動物脳から検出された異常型プリオン蛋白の糖鎖付加パターンは、Compound B 非投与の感染動物脳から検出された異常型プリオン蛋白の糖鎖付加パターンと異なり、二糖鎖付加型が優位であった。これは 263K プリオンの糖鎖付加パターンと似ており、二糖鎖付加型の異常型プリオン蛋白は Compound B に抵抗性であることが示唆された。

本研究では、プリオンの脳内感染に対して経口投与で有効な化合物を世界で初めて発見し、その治療効果がプリオン株に依存することを明らかにした。これらは、プリオン病治療に対する化学療法剤の可能性を一步前進させた優れた研究成果である。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

